

心血管疾患における BNP と NT-proBNP 検査の有用性と今後の展望

石橋 みどり

医療法人社団 誠馨会 新東京病院：千葉県松戸市和名ヶ谷 1271 (〒270-2232)

キーワード

BNP, NT-proBNP, 心血管疾患, 生活習慣病

はじめに

BNP (Brain Natriuretic Peptide: 脳性ナトリウム利尿ペプチド (以下, BNP)) はナトリウム利尿ペプチドファミリーの1つで, 1988年, 松尾久壽, 寒川賢治, 南野直人らの研究グループにより, ブタの脳から単離, 同定された26個のアミノ酸からなるペプチドである¹⁾. その後, 主に心臓から分泌されるペプチドであることが判明した²⁾.

ナトリウム利尿ペプチドファミリーは ANP (Atrial Natriuretic Peptide (以下, ANP)), BNP, CNP (C-Type Natriuretic Peptide (以下, CNP)) の3種のペプチドが存在し, 各ペプチドの分子内に類似環状構造を有する (図1). ANP は心房で, BNP は主として心室で合成され, 現在は心不全の診断薬ならびに治療薬として臨床応用されている.

一方, CNP は1990年に発見された³⁾. CNP は当初,

脳から発見されたことから脳神経ペプチドとして機能していると考えられていた. しかし, その後, 末梢での存在が明らかになり, 血管壁の局所因子として平滑筋細胞の増殖抑制に関与すると考えられ, PTCA (経皮的冠動脈形成術) 後の血管内再狭窄の予防に CNP 投与が有効に機能することが期待されている⁴⁾.

BNP は通常の状態では約70%が心室由来で, 残りの約30%は心房由来とされている⁵⁾ が, 心房では顆粒として貯蔵されている. BNP, NT-proBNP は急性冠症候群 (以下, ACS) 発症早期から血中濃度が上昇するため, ACS 診療に欠くことのできないマーカーとして現在, 広く測定されている. ACS における血中濃度上昇の機序は, 心筋の虚血ストレスまたは虚血による左室拡張末期圧の上昇により分泌が亢進すると推測され, ACS に止まらず, 心筋ストレスマーカーとして位置付けられている.

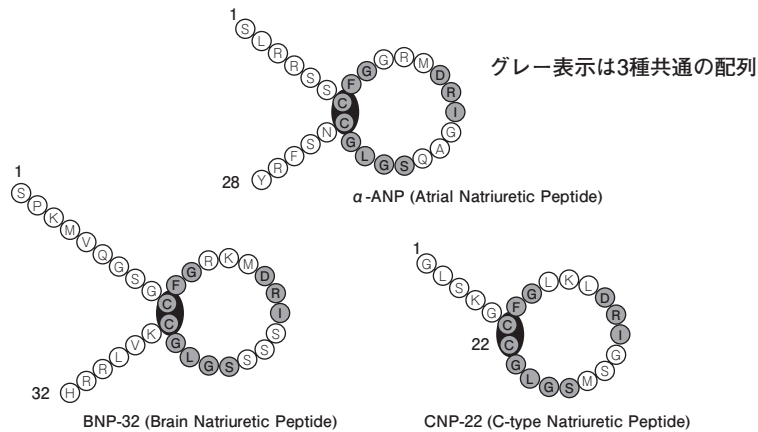


図1. ヒトナトリウム利尿ペプチドファミリーの構造

寒川賢治. ナトリウム利尿ペプチドファミリーの発見. 心臓. 2010; 42 (1) より引用

BNP, NT-proBNP の分泌

BNP と NT-proBNP は心筋細胞の壁応力（伸展ストレス）に応じて遺伝子発現が亢進し，生成，分泌され，心筋細胞で合成された pre-proBNP₁₋₁₃₄ から図2⁵⁾に示すプロセッシングの過程を経て血中に分泌される。即ち心室に負荷がかかると直ちに pre-proBNP₁₋₁₃₄ が合成され，pre-proBNP₁₋₁₃₄ は切断されて proBNP₁₋₁₀₈ となる。proBNP₁₋₁₀₈ はその後 NT-proBNP₁₋₇₆ と BNP₁₋₃₂ に分裂し，1:1 のモル比で血中に逸脱する。また，proBNP₁₋₁₀₈ も血中に逸脱する。BNP₁₋₃₂ はさらに BNP₃₋₃₂ と BNP₇₋₃₂ になる。BNP₁₋₃₂ と BNP₃₋₃₂ は生理活性を有するが NT-proBNP は生理活性を持たない。一方，BNP₇₋₃₂ は Pankow らが行ったマウスによる実験より，Masperin A により BNP₁₋₃₂ から生じた直後は活性を示すが N 端が短く，ネプリライシンにより不活性化されると報告されている⁶⁾。

日常検査として測定しているのは BNP では BNP₁₋₃₂，BNP₃₋₃₂，proBNP₁₋₁₀₈ を，NT-proBNP は NT-proBNP₁₋₇₆ と proBNP₁₋₁₀₈ である。

したがって壁応力が増大する心不全では重症度に応じて BNP，NT-proBNP の血中濃度は上昇する。また，左室拡張末期圧の上昇，心拍出量の低下，神経体液性因子の障害や ACS による心筋ストレスも BNP，NT-proBNP の分泌促進因子である。

BNP, NT-proBNP の代謝

体内での生物学的半減期は BNP が約 20 分，NT-proBNP は約 120 分とされている。BNP はクリアランス受容体である C 受容体を介する機序，腎近位尿細管をはじめ中枢神経系に多く存在する中性エンドペプチダーゼ（以下，NEP）により分解され代謝される。NEP 阻害剤を投与した動物実験では BNP は投与前の 2～3 倍に増加し，利尿効果，ナトリウム利尿効果が観察されたとの報告もある。一方，NT-proBNP は主に腎排泄であるため，糸球体濾過能の低下とともに半減期は延長し，血中濃度が上昇する。BNP についても腎機能の影響はあるとされている^{7,8)}。

BNP の生理作用

心房で BNP と等モル合成される NT-proBNP は生理学的活性を持たない。

BNP の生理作用は心室の壁応力に反応して分泌される心室ホルモン作用である。

末梢作用としてナトリウム利尿作用，即ちレニン・アンジオテンシン系の抑制，エンドセリン分泌抑制，腎交感神経系活性化抑制を介した血圧低下作用を有する。また，血管収縮ホルモンやナトリウム保持ホルモンに拮抗する。さらにアルドステロン分泌抑制，

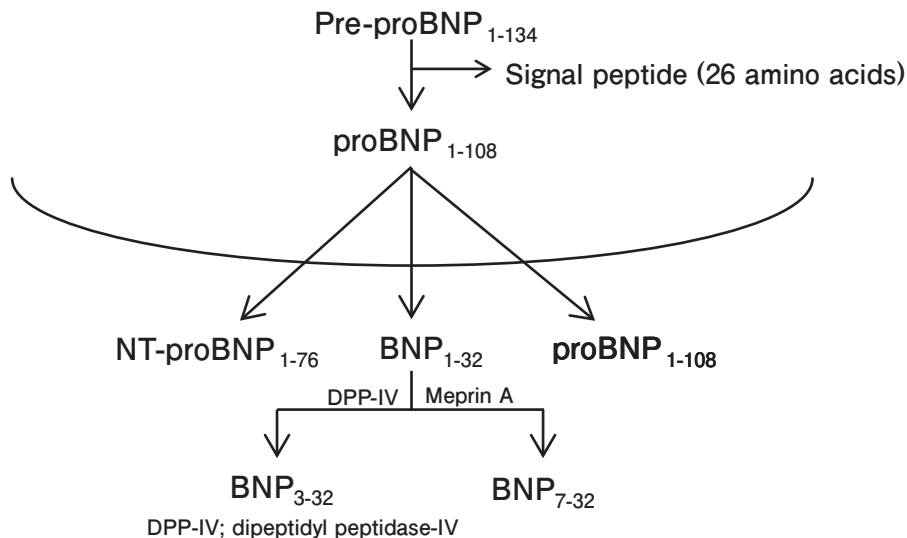


図2. BNP, NT-proBNP の分泌

文献5)より引用し一部改変

心筋肥大抑制，線維化抑制など，心筋局所における細胞間ネットワークの中でBNPは心筋リモデリング抑制作用を有することが知られている。これらの働きはすべての部位でアンギオテンシン作用と拮抗し，心保護作用を示す。

BNP, NT-proBNP 値の修飾因子

BNP, NT-proBNPは心筋の壁応力に反応して増加するが，測定値を修飾する種々の因子が存在する。肥満^{9, 10}はBNP, NT-proBNP値を低下させ，加齢¹¹，性差（女性）¹¹，心房細動¹²，腎機能障害^{7, 8}は上昇さ

せる。日本人一般住民を対象としたコホート研究である吹田研究の健診受診者を対象とした検討においてもBMI，体脂肪率，皮下脂肪厚，体脂肪量，腹囲などの肥満関連指標のいずれもBNP値と独立した負の関連を示したことが報告されている¹³。図3に健常者746名における年齢層別BNP値の平均，SDを示した。男女とも加齢によりBNP値は上昇し，女性が男性より高値であった。腎機能障害ではその影響は顕著である。「BNP, NT-proBNPの代謝」の項で述べたように腎排泄を専らとするNT-proBNPのみならず，BNPにおいても腎機能低下症例では測定値が上昇する（図4）ことが報告されている。NT-proBNPは腎機能低下の影響

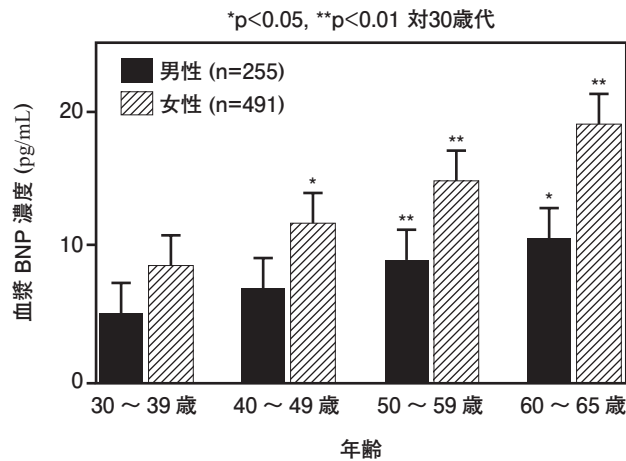


図3. 健常者におけるBNP濃度におよぼす年齢の影響
慶應保健研究19(1), 1-8, 2001より引用

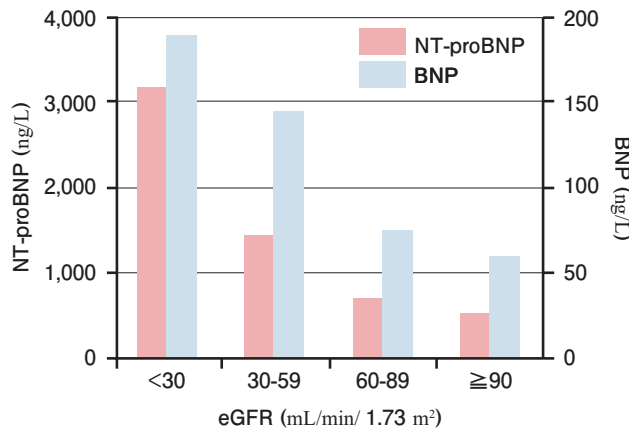


図4. 慢性腎不全患者におけるeGFRとBNP, NT-proBNP値
文献4)より引用し改変

をより大きく受けるため、予後を規定する腎機能も併せて評価すると考えられ、リスク評価に優れているともいえる。

また、BNP、NT-proBNPは日内変動が認められ、いずれも朝、最低値を示し、その後、上昇する¹⁴⁾(図5)。

血中ではBNPは不安定で採血後、直ちに遠心分離し測定するか、4℃に保存し3時間以内に測定する(図6-A)。また、BNPは溶血の影響を大きく受ける(図6-B)。

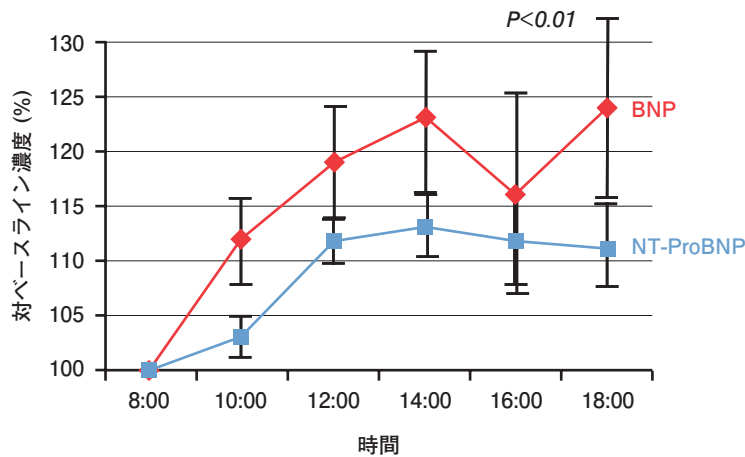
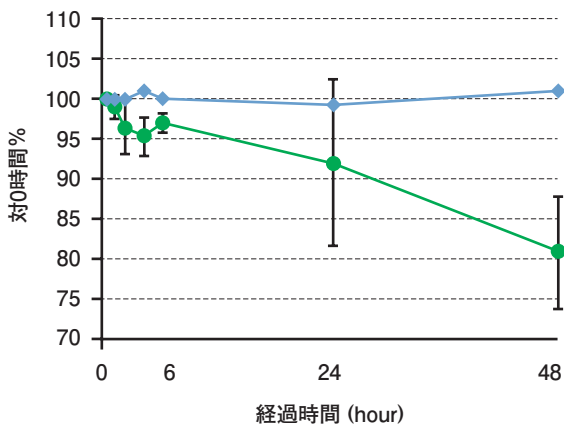


図5. BNP, NT-proBNPの日内変動
文献14)より引用し一部改変

A) 室温



B) 4℃

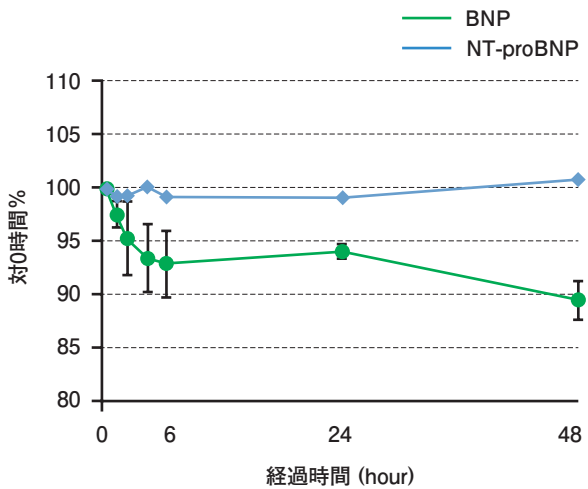


図6. BNP, NT-proBNPの安定性
自施設データ

BNP, NT-proBNP の生理化学的特徴を表 1 にまとめた。安定性, 半減期, 排泄機序の違いはデータ評価上, 重要であるが, 総じて臨床上での有用性は同等と考えられる。

BNP, NT-proBNP の臨床応用

図 7 に日本心不全学会が提示した心不全診断への

BNP, NT-proBNP の閾値を示した。これは心不全疑いで初回の BNP, NT-proBNP 測定値での臨床判断に用いられるカットオフ値である。また, ヨーロッパ心臓学会 (ESC: European Society of Cardiology) では 2012 年に心不全診断・治療のガイドラインのフローチャートを提示した。心不全診療の第 1 歩は早期発見であり, 潜在的な心不全を拾い上げるために BNP, NT-proBNP の測定が欠かせない。

表 1. BNP と NT-proBNP の比較

石井潤一. 生物試料分析, 2009¹⁷⁾; 32 (2) より引用し一部改変

	BNP	NT-proBNP
分子量	3.5 kDa	8.5 kDa
生理活性	+	-
測定試料	全血 血漿	全血 血清・血漿
安定性	低い	高い
血中濃度	低い	高い
半減期	22分	60~120分
排泄機序	クリアランスレセプター 分解酵素	腎排泄
腎機能の影響	+	++

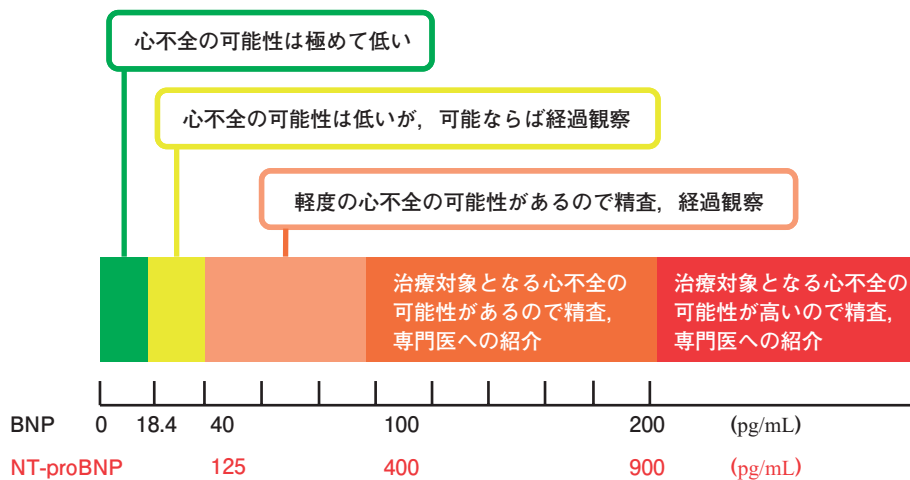


図 7. 心不全診断における BNP と NT-proBNP のカットオフ値
日本心不全学会「血中 BNP や NT-proBNP 値を用いた心不全診療の留意点」より引用

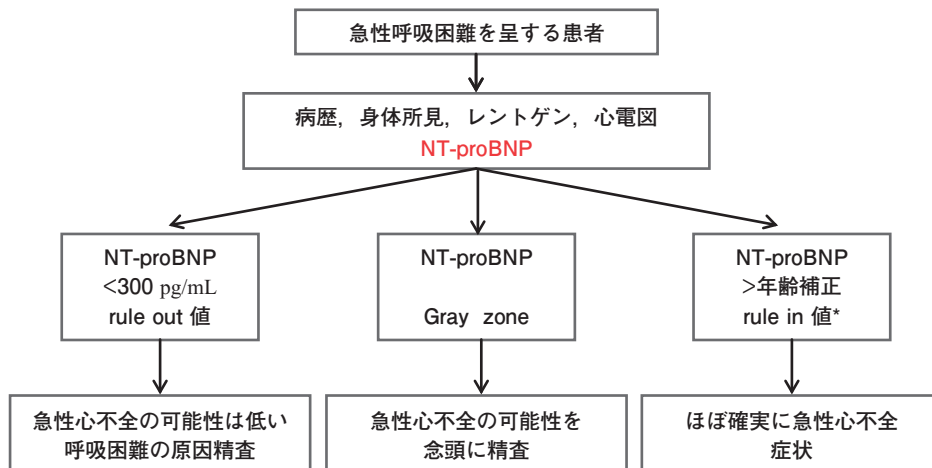
1. 急性心不全と BNP, NT-proBNP

BNP, NT-proBNP の臨床応用で最も確立した領域が急性心不全の診断である。特に救急現場での急性心不全の早期診断, リスク評価は重要で, 救急診療における呼吸困難患者では循環器系疾患と呼吸器系疾患の鑑別が難しい。Maisel ら¹⁵⁾ は 1,586 名の急性呼吸困難を主訴とする患者の診断に臨床症状のみの診断に比較して Triage BNP を組み合わせることで, より正確な急性心不全の診断が可能であることを報告した。NT-proBNP についても Januzzi ら¹⁶⁾ により同様の検討が行われ, 急性心不全の診断に NT-proBNP を用いることの有用性が述べられている。図 8 に急性呼吸困難症状を呈する患者の診断アルゴリズムを示した。

2. 慢性心不全と BNP, NT-proBNP

慢性心不全では急性心不全に比較して患者の基礎疾患・状態により BNP, NT-proBNP 測定値が大きく異なるため同一カットオフ値で判断することが困難である。そのため慢性心不全における BNP, NT-proBNP 測定は診断としての有用性はエビデンスレベル C とやや低く, 除外検査として測定される。

慢性心不全ではリスク評価・予後予測因子として BNP, NT-proBNP 測定の有用性について多くの報告¹⁷⁻¹⁹⁾ があり, 血中ノルエピネフリン, 血中レニン活性, 血中アルドステロンなど従来から使用されていた指標と比較して BNP 値は極めて強い予後予測因子であることも確認されている。Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival は慢性腎不全患者における NT-proBNP 値の予後予測因子としての有用性を確認した試験である²⁰⁾。



<50歳 : 450 pg/mL, 50-57歳 : 900 pg/mL, >75歳 : 1,800 pg/mL

*急性心不全の年齢補正 rule in 値

図 8. 急性呼吸困難症状を呈する患者の診断アルゴリズム

文献 17) より引用し一部改変

3. 心不全治療指標としてのBNP, NT-proBNP

心不全患者の予後予測, 治療効果の判定にBNP, NT-proBNPを用いる場合, 治療開始前あるいは入院時の値より治療安定期, 退院時の値が判定効果が高い。Bettencourtら²¹⁾は急性心不全患者を対象としたNT-proBNP値による予後予測は退院時の値がより効果的であることを報告している(図9)。

4. 心不全を含む心血管イベントとBNP, NT-proBNP

慢性心不全患者は徐々に病態の悪化が進む。左室駆出率(LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction(以下, LVEF))が40%未満の慢性心不全患者について, 外来での治療目標にNT-proBNP値(200 pmol/L)を用いた場合と, 従来の経験からの臨床評価で治療を行った場合で総心血管イベント発症, 初回イベント発症に違いがあるか検証した結果, NT-proBNP値ガイド下治療は総心血管イベント発症数を減少させ, 初回イベント発症を遅らせることが報告²²⁾されている。また, 多施設共同試験ではLVEFが45%未満の慢性心不全患者220例を標準治療群とBNP値ガイド下治療群に分け, 心不全死亡と心不全入院数の比較を行った。その結果BNP値ガイド下治療群では死亡数, 入院数ともに減少が見られた²³⁾。

5. 左室収縮機能, 拡張機能とBNP, NT-proBNP

LVEFの低下は予後不良を示唆するといわれているが, BNP, NT-proBNPは左室収縮機能, 拡張機能障害が存在すると血中濃度が上昇する。LVEF低下症例の中には無症状のものも心不全症状を示すものと同様に存在する。無症状LVEF低下例においてもアンジオテンシン変換酵素阻害薬による治療が予後を改善させることも知られている。したがって無症状のLVEF低下症例検出は重要である。

Yamamotoら²⁴⁾は心臓カテーテル検査を受けた連続94例でBNPとLVEFの関係を検討した結果, LVEFの低下に伴いBNP値は上昇した。

一方, LVEFが保持された心不全(Heart Failure with Preserved Ejection Fraction; HFpEF(以下, HFpEF))という概念が10年ほど前から定着してきたが, HFpEFは心不全患者の約50%とされている。HFpEFではLVEFが低下した心不全(HFrEF: Heart Failure with Reduced Ejection Fraction)と比較するとBNP, NT-proBNPともに低値傾向にあることが報告されている^{25, 26)}。

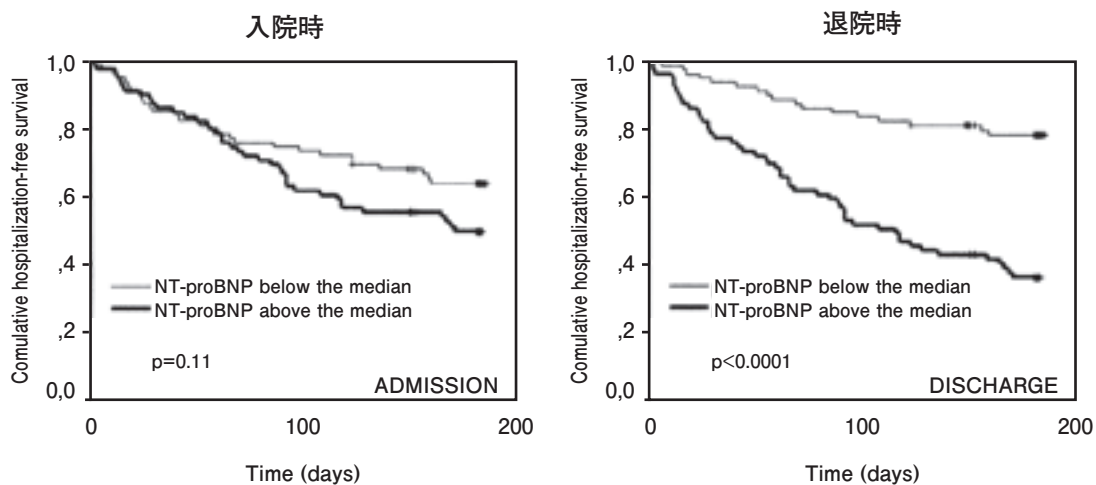


図9. 心不全入院患者の予後予測

文献21)より引用

6. 虚血性心疾患とBNP, NT-proBNP

図10は急性心筋梗塞 (Acute Myocardial Infarction; AMI (以下, AMI)) 発症直後からのBNPとANPの濃度の変化を示した図である。AMIではBNPが発症直後より上昇し、約16時間後に基準範囲の100倍にも達する。その後、徐々に低下し、3～5日後に2つ目のピークを形成する²⁷⁾。第一ピークは虚血に対する急性相反応を表し、第二のピークは心筋リモデリングによる心負荷を反映していると考えられる。Suzukiら²⁸⁾はAMI患者の発症後退院までのBNPを観察しBNP値が180 pg/mL以上の症例は180 pg/mL未満の症例に比較して心臓死のリスクが高いことを報告している。また、Richardsら²⁹⁾はAMI 666例を対象に発症後24～96時間のBNP, NT-proBNP, ノルエピネフィリン, LVEFを測定しその値と長期予後との関係を検討した。AMIにおけるBNPとNT-proBNPの有用性はほぼ同程度であり、BNP, NT-proBNP濃度とLVEFは長期予後、新規心不全発症ならびにAMI再発の独立した予測因子であった。

また、BNP, NT-proBNP濃度とLVEFのコンビネーションがリスクの層別化に有用であると報告している。Omlandら³⁰⁾のACSにおける検討ではNT-proBNPの上昇は心不全のない症例においても認められ、Killip分類 (AMIによる心不全の重症度を胸部の理学所見からスコア化したもの)とは独立した予後予測指標であると報告している。

ACSのバイオマーカーとしてはトロポニンが頻用されている。Ogawa³¹⁾らはACSのうち非ST上昇型はST上昇型に比較してCK-MBやトロポニンなど心筋壊死を表すマーカーが低値であるにもかかわらず、NT-proBNPが発症後3時間以内に極めて高値となっていることを示した。これは非ST上昇型の方が生存心筋に対する虚血ストレスが大きいことを意味し、BNP, NT-proBNPの上昇は虚血による左室拡張末期圧の上昇ならびに心筋の虚血ストレスから生じるものと考えられる。したがってAMIの有無にかかわらず心筋虚血の範囲や程度を反映する。

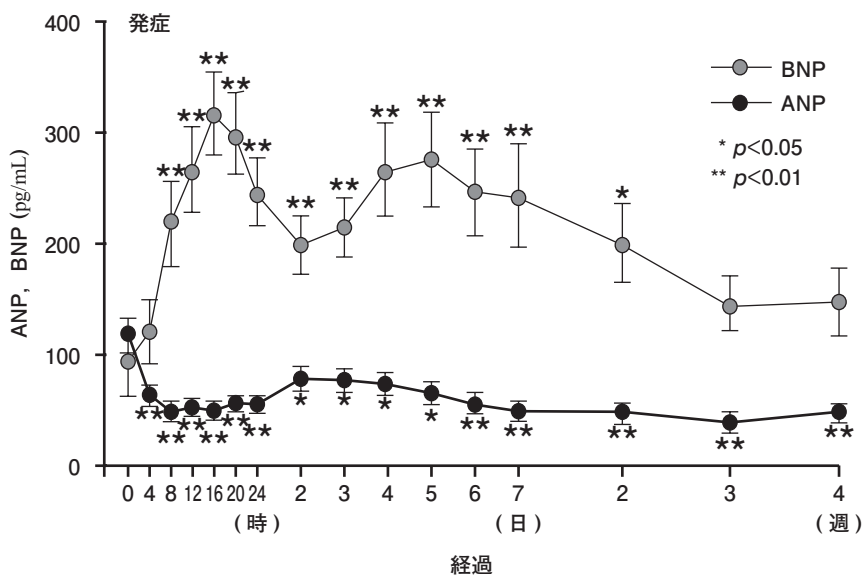


図10. 急性心筋梗塞 (AMI) における ANP, BNP 濃度の変動

葛本尚慶, 斎藤能彦: 新 BNP と日常臨床. 2005; 94 より引用

7. 心原性脳梗塞とBNP

急性脳梗塞患者の半数は潜在的心不全の合併が見られる。また、脳梗塞患者の約30%は心臓由来の血栓にて発症する心原性脳梗塞で、BNPの値によりこれらを振り分けることができる。Shibazakiら³²⁾は24時間以内に発症した脳梗塞患者のBNPを測定し、TOAST (The trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) 分類により病型分類を4つのグループ (Large Vessel Disease; LVD (以下, LVD), Cardioembolism; CE (以下,

CE), Small Vessel Disease ; SVD (以下, SVD), Other) に分けた。各グループのBNP値を測定したところ、CE患者では他の脳梗塞患者に比較して有意に高値であったことを報告している (図11)。BNPを用いた脳梗塞サブタイプ診断アルゴリズムを図12に示す。

入院後早期の脳梗塞サブタイプの鑑別にはMRI, MRA, ECG, 経胸壁心エコーによるが、採血試料によるマーカーとしてはBNPがD-dimer, 高感度CRPなどに勝る。

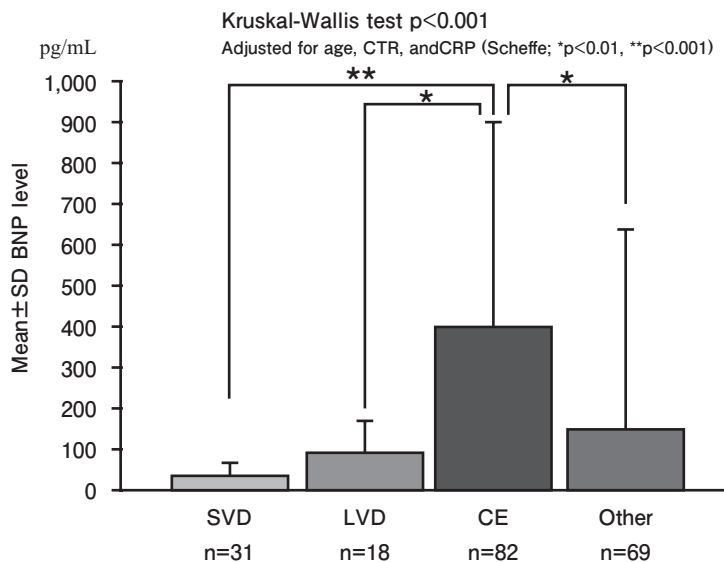


図 11. 脳梗塞サブタイプと血漿 BNP 値

文献 32) より引用

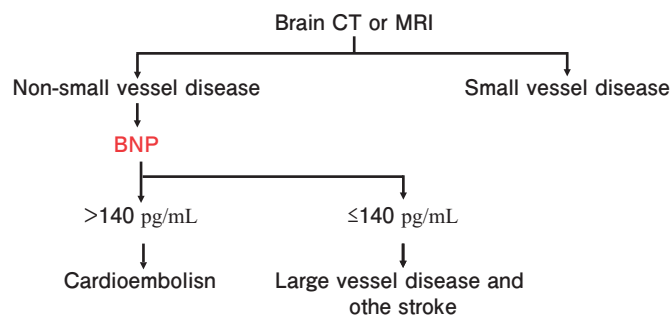


図 12. BNP を用いた脳梗塞サブタイプの診断アルゴリズム

文献 32) より引用し改変 Shibazaki K., et al. Intern.Med.48,2009

健診における BNP, NT-proBNP

基礎疾患として生活習慣病を有するものは高血圧、CKD など発症のハイリスク群である。これらの病態ハイリスク群の選別に BNP, NT-proBNP が有用とされる。

1. 高血圧と BNP, NT-proBNP 測定

高血圧は最も頻度の高い生活習慣病の 1 つである。循環器疾患の危険因子として高血圧の予防と治療は重要である。高血圧の合併症である左室肥大は虚血性心疾患の発症、死亡率に対し、独立した危険因子であることが Framingham Study をはじめとする大規模疫学研究で示された。

また、自治医科大学のグループが行った JMS-1 (The Japan Morning Surge-1) 研究³³⁾では早朝高血圧患者を対象に $\alpha 1$ 遮断薬による早朝高血圧管理と高血圧性臓器障害の発症抑制の関連が検討されたが主要エンドポイントに心機能障害マーカーとして BNP が測定された。

- 1) 日内血圧変動異常者、早朝高血圧患者の発見
Nakatsu ら³⁴⁾は無症状の本態性高血圧患者を対象

に BNP レベルと血圧日内変動の関係を検討した。24 時間自由行動下での血圧変動を 4 つのグループに分け比較した。その結果、BNP 値は nondippers と risers で正常者 (dippers) より有意に高く、血圧日内変動異常者 (nondippers, extreme dippers, risers) の BNP 値は正常者 (dippers) より有意に高値であった (図 13)。

Kario ら³³⁾のグループは 611 人の高血圧患者を対象に家庭における血圧測定で血圧コントロール状態により 4 群に分け、各群の BNP 値を比較した結果では、早朝高血圧群がコントロール群に比較して BNP 濃度が優位に高値であった (図 14)。早朝高血圧は高齢者、高血圧罹病期間や降圧剤の服薬期間が長く、左室肥大を高頻度に認め、その結果 BNP 値が高い可能性がある。したがって受診時血圧が同様でも BNP 値が高値であれば早朝高血圧の有無を確認する必要がある。

- 2) 新たな高血圧発症の予測

木村ら³⁵⁾のグループは、正常血圧者の BNP 値から高血圧発症の予測が可能か否かの検討を報告している (図 15)。

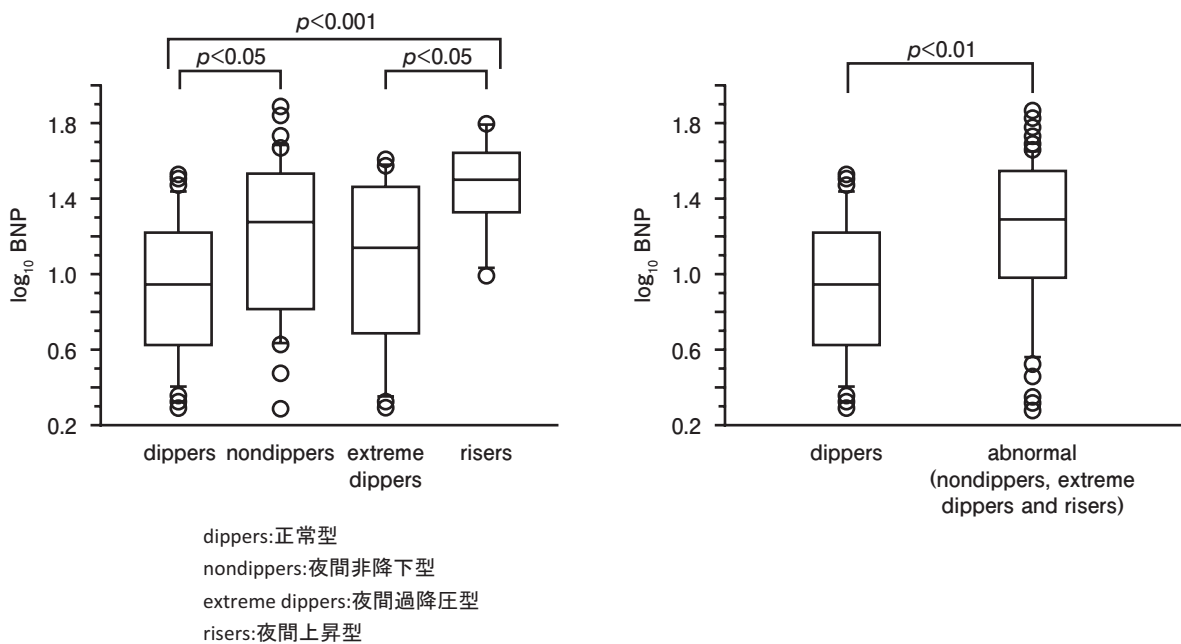


図 13. 血圧日内変動異常者と血漿 BNP レベルの関係

文献 46) より引用

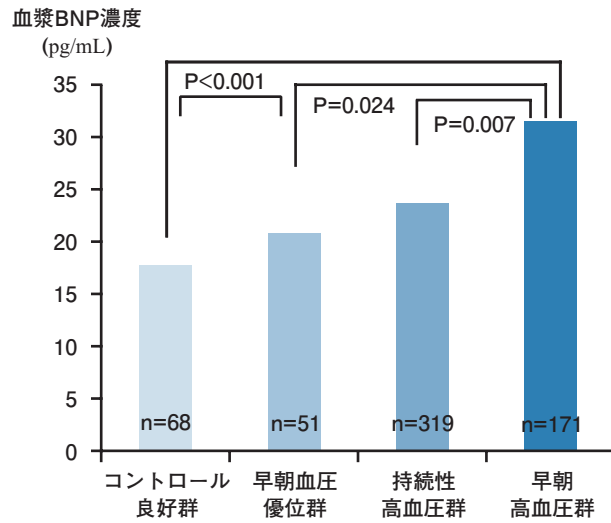


図 14. 高血圧患者におけるコントロール良好群と早朝高血圧群の BNP 値の比較
文献 46) より引用

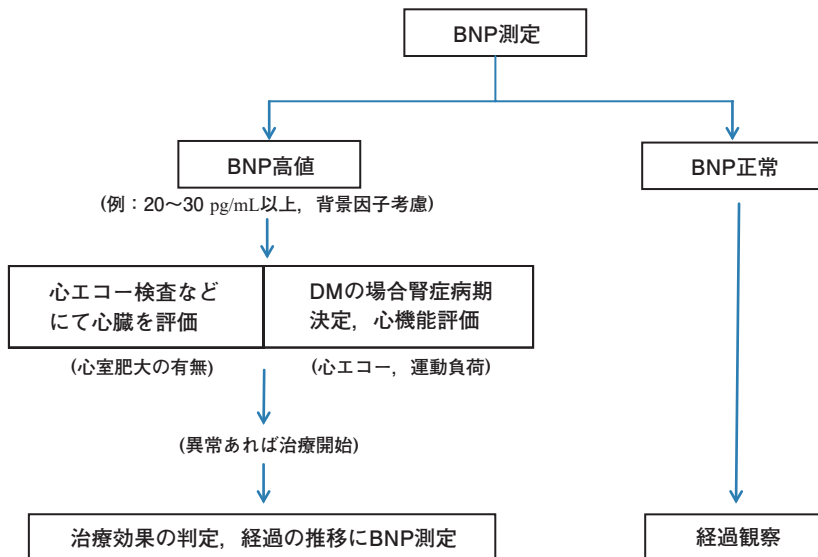


図 15. BNP を用いた生活習慣病 (潜在性心不全) の管理
葛本尚慶, 斎藤能彦: 新 BNP と日常臨床, 94, 2005 より引用し改変

2. 久山町研究と NT-proBNP

久山町研究は 1961 年から福岡市に隣接した久山町の地域住民を対象としたプロスペクティブ研究である。本研究は①ほぼ偏りのない平均的な日本人集団である。②臨床医が行っている疫学調査である。③受診率 80%。④剖検率 80%。⑤追跡率 99%以上、などの特徴をもち、過去 50 年余の間に脳卒中、虚血性心疾患、悪性腫瘍、認知症などの疫学調査から、多くの論文³⁶⁻⁴⁰⁾が報告されている。

本研究のスクリーニング検査時に採血した血清の一部を -80℃ 保存し、これを用いて NT-proBNP を測定し、CVD 発症率との関連性を検討した。その結果、3,104 例の 5 年間追跡調査で、CVD およびその種類別の発症リスクは NT-proBNP 値の上昇とともに増大し、NT-proBNP 値が中程度の上昇であっても有意に増大し、他の心血管危険因子とは独立した心血管疾患ならびに冠動脈性心疾患の有意な危険因子であることが示された(図 16)⁴¹⁾。

BNP, NT-proBNP 検査の今後

医療現場では新たな機序による治療薬の目覚ましい開発・進歩により治療効果を上げている。しかし、その陰に、従来は存在しなかった検査データへの影響やデータの解釈上考慮すべき事象が浮かび上がってくることもある。

BNP または NT-proBNP 値の解釈に注意を要すると考えられる 2 種の薬剤について紹介したい。

1. 心不全治療薬：LCZ696

心不全治療薬として新しく LCZ696 の有効性が報告^{42, 43)}されている。LCZ696 はアンジオテンシン II 受容体阻害とネプリライシン阻害の 2 つの作用からなり、重篤な血管浮腫のリスクを低減するために開発された薬剤である。ネプリライシン阻害作用は即ち BNP などの内因性ナトリウム利尿ペプチドの分解に係る NEP を阻害し、内因性ナトリウム利尿ペプチ

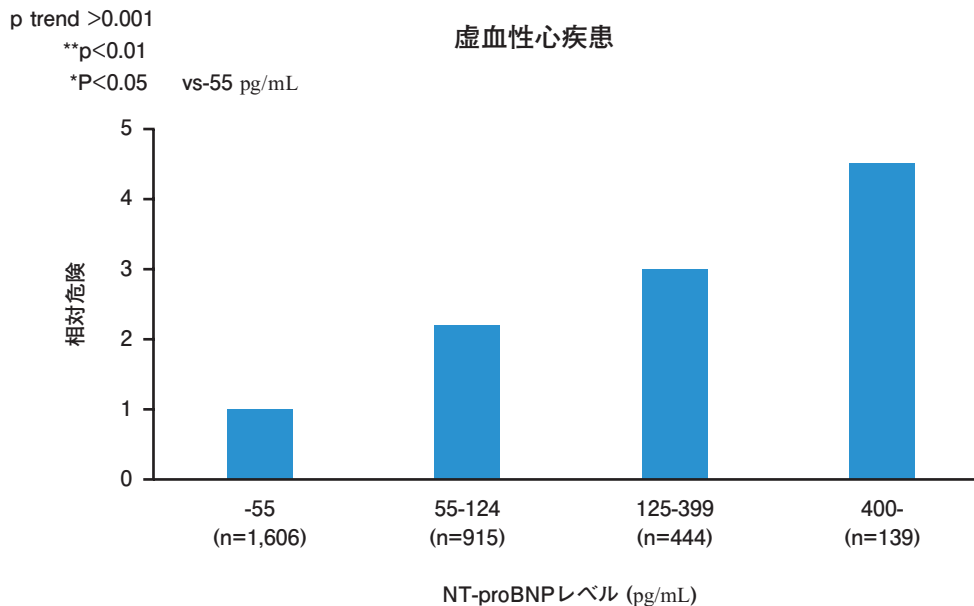


図 16. NT-proBNP のレベル別に見た CVD 発症の相対危険 久山町住民 3,104 名 (40 歳以上・多変量調整) の 5 年間の追跡から多変量調整 (性, 年齢, 収縮期血圧, 心電図異常, eGFR, BMI, 糖尿病, 総コレステロール HDL-C, 喫煙, 飲酒, 運動) 文献 41) より引用し改変

ドの分解抑制作用を示す。これがLCZ696の心不全改善効果としての薬理作用である。その結果、血中のBNP濃度は高値となる。しかし、心不全の改善効果を反映してNT-proBNPは低値となる。即ちLCZ696投与患者ではBNPは偽高値となり、心不全の正しい評価が困難となる可能性が高い。文献^{42, 43)}においてもLCZ696投与による心不全改善の評価にNT-proBNPが測定されている。我が国では現在、LCZ696第Ⅲ相試験に入っており、間もなく臨床に登場するであろう。

2. 経口糖尿病薬：DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬 (シタグリプチン)

DPP-4阻害薬はGLP-1 (glucagon-like peptide-1)の分解を抑制してGLP-1の作用を増強することで糖代謝を改善する。本薬は高血糖時にのみインスリン分泌を促進することから、低血糖のリスクが低いとされている。また、DPP-4は活性型BNP₁₋₃₂を分解して生理活性の低いBNP₃₋₃₂とすることが知られている⁴⁴⁾が、DPP-4の活性を阻害する結果、BNPの分解が抑制され、血中BNPは高値となる。薦本ら⁴⁵⁾は2型糖尿病を合併した慢性心不全患者27例を対象にDPP-4阻害薬のBNP、NT-proBNP濃度におよぼす影響について検討した。

DPP-4阻害薬を6か月間投与した結果、NT-proBNP濃度には影響を及ぼさず、BNP濃度とBNP/NT-proBNPモル比とともにアルドステロン濃度の低下を認めたことから、シタグリプチンは心筋に存在する受容体を介して心筋保護作用を有する可能性が示唆された。本研究より糖尿病を合併する心不全患者にシタグリプチンを投与した時の心不全モニタリングにはBNPよりNT-proBNPを用いた方がより正確である可能性が示唆された。

参考文献

- 1) Sudoh T, et al.: A new natriuretic peptide in porcine brain. *Na.* 1988 ; 332 (6159) : 78-81
- 2) Saito Y, Nakao K, Itoh H, Yamada T, et al.: Brain natriuretic peptide is a novel cardiac hormone, *Biochem Biophys Res Commun.* 1989 ; 158 (2) : 360-368
- 3) Sudoh T, et al.: C-type natriuretic peptide (CNP) : a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990 ; 168 (2) : 863-870
- 4) Furuya M, et al.: C-type natriuretic peptide inhibits intimal thickening after vascular injury. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993 ; 193 : 248-253
- 5) Martinez-Rumseyor A, et al.: Biology of the natriuretic peptides. *Am. J. Cardiol.* 2008 ; 101 (3A) : 3-8
- 6) Pankow K, et al.: Successive Action of Meprin A and Nephilysin Catabolizes B-type Natriuretic Peptide. *Circ Res.* 2007 ; 101 (9) : 875-882
- 7) Masson S, et al : Val-HeFT Investigators. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in large population of patients with chronic and symptomatic heart failure : The Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem.* 2006 ; 52 (8) : 1528-1538
- 8) Tsutomoto T, et al : Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006 ; 47 (3) : 582-586
- 9) Daniels LB, et al : How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J.* 2006 ; 151 (5) : 999-1005
- 10) Madamanchi C, et al : Obesity and Natriuretic Peptides, BNP and NT-proBNP : Mechanisms and Diagnostic Implications for Heart Failure. *Int J Cardiol.* 2014 ; 176 (3) : 611-617
- 11) 河邊博史 他. 健康診断における血漿ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 濃度測定の意味と有用性. *慶應保健研究.* 2001 ; 19 (1) : 1-8
- 12) Kundsén CW, et al.: Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients. An analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol.* 2005 ; 46 (5) : 838-844

- 13) Sugisawa T, et al.: Association of plasma B-type natriuretic peptide levels with obesity in a general urban Japanese population : the Suita Study. *Endocr J.* 2010 ; 57 (8) : 727-733
- 14) Sanne B, et al : High Intraindividual Variation of B-type Natriuretic Peptide (BNP) and Amino-Terminal proBNP in Patients with Stable Chronic Heart Failure. *Clin Chem.* 2004 ; 50 (11) : 2056-2058
- 15) Maisel AS, et al.: Rapid Measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002 ; 347 (3) : 161-167
- 16) Januzzi JL Jr, et al.: The NT-proBNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol.* 2005 ; 95 (8) : 948-954
- 17) 佐藤幸人, 藤原久義, 鷹津良樹 循環器疾患における血中 BNP, NT-proBNP 測定 の 意 義 . *J Cardiol Jpn Ed.* 2008 ; 2 (3) : 163-177
- 18) Masson S, Latini R : Amino terminal pro-B-type natriuretic peptides and prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2008 ; 101 (3) : 56S-60S
- 19) Nishiii M, et al.: Prognostic utility of B-type natriuretic peptide assessment in stable low-risk outpatients with nonischemic cardiomyopathy after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008 ; 51 (24) : 2329-2335
- 20) Hatmann F, et al.: Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure. A substudy of the Carvediol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNIVUS) trial. *Circulation.* 2004 ; 110 (13) : 1780-1786
- 21) Bettencourt P, et al.: N-terminal pro-brain natriuretic peptides outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation.* 2004 ; 110 (15) : 2168-2174
- 22) Troughton RW, et al.: Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet.* 2000 ; 355 (9210) : 1126-1130
- 23) Jourdain P, et al.: Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure : the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007 ; 49 (16) : 1733-1739
- 24) Yamamoto K, et al.: Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and Ventricular hypertrophy. *Hypertension.* 1996 ; 28 (6) : 988-994
- 25) Dirk J. van Veldhuisen, et al.: B-Type Natriuretic Peptide and Prognosis in Heart Failure Patients With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2013 ; 61 (14) : 1498-1506
- 26) Kang SH, et al.: Prognostic value of NT-proBNP in heart failure with preserved versus reduced EF. *Heart.* 2015 ; 101 (23) : 1881-1888
- 27) Morita E, et al : Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 1993 ; 88 (1) : 82-91
- 28) Suzuki S, et al.: Plasma level of brain natriuretic peptide as a prognostic marker after acute myocardial infarction : a long term follow-up analysis. *Circulation.* 2004 ; 110 (11) : 1387-1391
- 29) Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA : B-type Natriuretic Peptide and ejection for prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 2003 ; 107 (22) : 2786-2792
- 30) Omland T, et al.: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2003 ; 106 (23) : 2913-2918
- 31) Ogawa A, et al : Difference in elevation of N-terminal pro-BNP and conventional Cardiac markers between patients with ST elevation versus non-ST elevation acute syndrome. *Circ J.* 2006 ; 70 (11) : 1372-1378
- 32) Shibasaki K, et al.: Plasma Brain Natriuretic Peptide Can be a Biological Marker to Distinguish Cardioembolic Stroke from Other Stroke Types in Acute Ischemic Stroke. *Inter Med.* 2009 ; 48 (5) : 259-264
- 33) Ishikawa J, et al.: Relationship between morning hypertension identified by home blood pressure monitoring and brain natriuretic peptide and estimated glomerular filtration rate : the Japan Morning Surge1 (JMS-1) study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008 ; 10 (1) : 34-42
- 34) Nakatsu T, et al : Use of Plasma B-type Natriuretic Peptide Level to Identify Asymptomatic Hypertensive Patients with Abnormal Diurnal Blood Pressure Variation Profiles : Nondippers, Extreme Dippers, and Risers. *Hypertens Res.* 2007 ; 30 (7) : 651-658
- 35) Takase H, et al.: Does B-type Natriuretic Peptide the New Onset

- of Hypertension?. *Hypertens Res.* 2008; 31 (9) : 1737-1744
- 36) Imamura T, et al.: LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in general Japanese population : the Hisayama study. *Stroke.* 2009 ; 40 (2) : 382-388
- 37) Ikeda F, et al.: Hyperglycemia increases risk of gastric cancer posed by *Helicobacter pylori* infection : a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2009 ; 136 (4) : 1234-1241
- 38) Doi Y, et al.: Proposed criteria for metabolic syndrome in Japanese based on prospective evidence : the Hisayama study. *Stroke.* 2009 ; 40 (4) : 1187-1194
- 39) Nagata M, et al.: Trends in the prevalence of chronic kidney disease and its risk factors in a general Japanese population : the Hisayama study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 ; 25 (8) : 2557-2564
- 40) Ohara T, et al.: Glucose tolerance status and risk of dementia in the community : the Hisayama study. *Neurology.* 2011 ; 77 (12) : 1126-1134
- 41) Doi Y, et al.: N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Risk of Cardiovascular Events in a Japanese Community : The Hisayama Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011 ; 31 (12) : 2997-3003
- 42) Scott S, et al.: The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction : a phase 2 double-blind randomized controlled trial. *Lancet.* 2012 ; 380 (9851) : 1387-1395
- 43) John J. V. M, et al.: Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2014 ; 371 (11) : 993-1004
- 44) Brandt I, et al.: Dipeptidyl-peptidase IV converts intact B-type Natriuretic peptide into its des-SerPro form. *Clin Chem.* 2006 ; 52 (1) : 82-87
- 45) 葛本尚慶 他. DPP-4 阻害薬シタグリプチンの BNP, NT-proBNP 濃度に及ぼす影響—2 型糖尿病を合併した慢性心不全患者における検討—. *医学と薬学.* 2012 ; 67 (4) : 629-635
- 46) 河邊博史. 血漿 B 型ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 濃度測定 of 臨床応用. *慶應保健研究.* 2011 ; 29 (1) : 83-88

BNP and NT-proBNP in Patients with Cardiovascular Disease Usefulness for Clinical Diagnosis and Future Prospects

Midori ISHIBASHI

Department of laboratory medicine, New Tokyo Hospital, 1271 Wanagaya, Matsudo-city, Chiba, Japan 270-2232

Key Words

BNP, NT-proBNP, Cardiovascular Disease, Lifestyle-Related Diseases